

Rec'd PCT/PTO 28 MAR 2005

10/529454

PCT/CN03/00838

# 证 明

REG'D 25 NOV 2003

WIPO

PCT

本证明之附件是向本局提交的下列专利申请副本

申 请 日: 2002 09 29

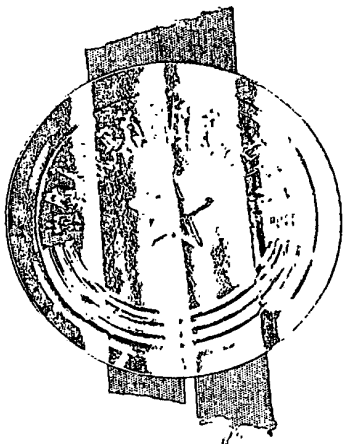
申 请 号: 02 1 31347.4

申 请 类 别: 发明

发明创造名称: 替莫唑胺控释植入片

申 请 人: 天津天士力集团有限公司

发明人或设计人: 王永峰; 侃维; 盘娜熙



## PRIORITY DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

中华人民共和国  
国家知识产权局局长

王景川

2003 年 10 月 22 日

BEST AVAILABLE COPY

## 权利要求书

---

1. 替莫唑胺控释片，其释放传递系统包括：
  - a. 载体为生物可降解高分子材料；
  - b. 0.001%-25%的替莫唑胺包含于高分子材料内。
2. 根据权利要求1所述的替莫唑胺控释片，其特征在于载体为高分子材料的微球。
3. 根据权利要求1所述的替莫唑胺控释片，其特征在于所述生物可降解高分子材料为聚乳酸、聚乙醇或者其聚酐。
4. 根据权利要求1所述的替莫唑胺控释片，其特征在于，它能在皮下以脉冲的方式从载体中释放治疗量的替莫唑胺，释放期为2个月到5年。
5. 权利要求1所述替莫唑胺控释片的制备方法，包括以下步骤：
  - a. 溶解高分子材料于溶剂中以形成高分子材料溶液；
  - b. 混合或分散替莫唑胺于高分子材料溶液中形成高分子材料-替莫唑胺混合物。
6. 根据权利要求5所述的替莫唑胺控释片，其特征在于所述高分子材料为聚乳酸、聚乙醇或者其聚酐。

# 说明书

## 替莫唑胺控释植入片

### 技术领域

本发明涉及含有替莫唑胺的药物控释系统，尤其是涉及含有替莫唑胺的控释植入片。

### 背景技术

替莫唑胺是新颖的抗癌药物，在鼠肿瘤研究中具有广谱的抗癌活性，替莫唑胺已经在临床抗癌活性研究中被证明对恶性黑色素瘤、蕈样霉菌病及高级神经胶质瘤有效。另外，替莫唑胺在皮下治疗小鼠异种移植的脑瘤，肺肿瘤均有效。在体外试验中，替莫唑胺抗肿瘤活性研究证明具有大量的抗肿瘤活性象脑瘤，卵巢瘤，黑色素瘤，还包括对常规药物（dacarbazine, carmustine, cisplatin, doxorubicin, 5-fluorouracil, etoposide, and vinblastine）的化疗产生耐药的一些肿瘤。

在小鼠中研究替莫唑胺的药代动力学表明，替莫唑胺吸收非常快，半衰期是 1.13 h (i.p.) 与 1.29 h (p.o.)。在替莫唑胺 I 期临床试验中，发现替莫唑胺吸收迅速，最大血浆浓度是在 0.7 h，半衰期为 1.8 h。替莫唑胺被证明具有很好的组织分布经由肾，肺，肝，能通过血-脑屏障(Brindley *et al.*, 1986; Newland *et al.*, 1997)。但替莫唑胺的血药浓度衰减过快，需要不断给药才能保持有效的血药浓度，这给患者带来不便或痛苦。药物植入片在一定的时间内在体内可以按照一定的速率释放药物。目前，植入片有非生物降解植入片和生物降解植入片，它们在一些药物中均有所应用。但是替莫唑胺的控释植入片未见有研究成功的报道。

### 发明内容

本发明的目的是为了克服在治疗中替莫唑胺必需反复给药的不便，提供一个能保持持续的治疗量的替莫唑胺控释植入片。

本发明的替莫唑胺控释给药系统包括一个载体、聚合酸酐及替莫唑胺。替莫唑胺与聚合酸酐混合并通过此酸酐成囊形成替莫唑胺给药系统，这个就是替莫唑胺植入片。

制备本发明控释植入片的方法有下述几步：溶解聚合物在溶剂中形成聚合物溶液；在此聚合物溶液中混合或分散替莫唑胺形成聚合的替莫唑胺混合物；为了使聚合替莫唑胺混合物由于治疗，替莫唑胺植入片需脉冲式释放。

6  
制备植入片的过程中，先将聚合物溶解在二氯甲烷（氯仿）或乙酸乙酯当中，然后将替莫唑胺混合在此聚合物溶液当中。通过常规的溶解蒸发或溶剂凝聚的方法形成微球。

在喷雾干燥时，控释物质替莫唑胺能与其他赋形剂如 bulking agents 或额外的稳定剂如缓冲液混合。载体最好是无毒的，无免疫的，不会引起排斥的物质。合适的植入片的材料包括各种聚合酸酐。

生物可降解的载体可以由许多不同的聚合酸酐组成，乳酸酐：乙醇酸酐的比例也是各种各样的，这些条件的变化是由我们所需要的降解速率决定的。聚合酸酐通过表面侵蚀降解，在表面释放出埋藏在其内部的替莫唑胺。

替莫唑胺的水溶液亦用于制备植入片。将替莫唑胺的水溶液加入到聚合物溶液当中（聚合物预先溶解在合适的有机溶剂当中）。水的体积与有机相溶剂的比例是非常重要的参数，其决定了微球的释放性质与形成微球的效率（装载替莫唑胺形成微球的理论与实际的比率）。包球的效率可以通过增加聚合物溶液的粘度来增加。聚合物溶液粘度的增加可以通过降低操作温度和/或通过增加聚合物在有机相中的浓度来实现。因此，替莫唑胺水相体积与聚合物油相体积的比率很低（例如：水相：有机相 $\leq 0.1$  ml/ml）的情况下，100%的替莫唑胺将包成微球，此微球可以产生三个阶段的释放：最初的破裂（第一次脉冲），很少或几乎没有替莫唑胺释放的停滞阶段，和第二次释放阶段（第二次脉冲）。

本发明的替莫唑胺控释成分能形成多种形状，例如胶片、小球、柱状、片状或微球。这个定义微球是聚合物的直径小于 1mm 并且替莫唑胺分散在里面。微球可以是球形、非球形或不规则形，最好是微球为球心。最有代表性的是微球的大小可以注射。最好的微球的直径范围为 1-180 微米。

用于聚合物溶解的溶剂是只能溶解聚合物而不溶解替莫唑胺也不与替莫唑胺产生反应。合适的聚合物溶剂包括极性有机溶剂，例如二氯甲烷，氯仿，乙酸乙酯和丙酮。

含有替莫唑胺及其一种合适的高分子聚合物载体的生物可降解植入剂可以通过在有机溶剂中分散一定量的替莫唑胺于高分子材料的连续相中，例如，二氯甲烷或氯仿。PLGA 或聚酐是水不溶性的，在包微囊过程中需要使用有机溶剂。

高分子聚合物溶于有机溶剂，如二氯甲烷，氯仿或乙酸乙酯有助于微球的形成。然后替莫唑胺通过均一化或超声形成高分子聚合物于有机溶剂的良好分散。经典的包球方法是溶剂蒸发和溶剂聚合法。微球通过混合预先准备的药物混悬液和高分子化合物有机溶剂的溶剂，并且加入含有乳化剂（聚乙烯醇）水溶液。另外加入水帮助除去有机溶剂，并且使微球硬化。最后微球干燥成粉末。

聚酸酐是一种可使用的高分子聚合物。一种方法是通过乳化替莫唑胺的水溶液于高分子化合物和有机溶剂相，替莫唑胺混入高分子化合物（因此得到 W/O 乳剂）使用高速搅拌或者是超声以保证替莫唑胺和高分子材料均一混合。于热空气中雾化乳剂可以形成 1 — 50  $\mu\text{m}$  直径的微型颗粒，通过溶剂蒸发产生颗粒称为喷雾干燥技术。另一种方法通过非水溶剂中凝聚高分子化合物，如硅油，或者是双乳化法准备颗粒。

以冷冻滴液的方法生产微型颗粒的方法包括直接滴液于近液态气体中，如液体氩气或是氮气，来形成微型滴液，然后与液态气体分离。冷冻的微型滴液可以暴露于非水溶剂中如乙醇，乙醇与正己烷或者是正丙烷的混合物。

不同粒径的替莫唑胺植入剂可以通过改变液滴粒径来得到，如改变超声喷嘴直径。如果需要大直径微粒，可以通过注射入冷的液体中得到。增加高分子聚合物溶液的浓度也可以增加粒径。1000 到 1 微米粒径的微粒都可以通过这过程得到。

一般制备控释生物可降解的替莫唑胺植入片的过程如下。植入片是由 CPP 与 SA 的复合聚合物组成，并且 0.001% 至 50% 的替莫唑胺均匀地分散在此聚合物当中。一旦植入至体内，此植入片开始吸收水分，并且在载体的表面不断的释放出含有的替莫唑胺，因为聚酸酐的降解是通过表面侵蚀的。然而最初的替莫唑胺释放浓度偏高，这是因为植入片的外表面分散着替莫唑胺的缘故。然后替莫唑胺的释放将随着生物可降解聚合物的降解而成线性释放。

尽管本发明现在对涉及的一定的方法已经进行了细节的描述，其他的具体内容，版本及其改造在现在发明范围内也是可行的。如许多神经毒素以现在的发明方法都可以有效地使用。此外现在发明包括局部给药（如肌肉内，腺体内，皮下及颅内）的两个或者更多的神经毒素，如通过植入两种或更多替莫唑胺同时或连续给药。例如 A 型替莫唑胺植入给药至临床反应降低或压制性抗体产生，然后植入 B 型或 E 型替莫唑胺。或者联合使用两种或更多肉毒菌血清 A-G 局部给药控制理想治疗的开始及其过程。此外，非神经毒素化合物可以优先使用，同时或者先后于神经毒素的植入给药，以用来提供一些辅助性效用，如在神经毒素（如替莫唑胺）开始其治疗作用之前提高或者更快的开始去神经支配。

本发明的植入片能应用于人或其他的动物身上，通过非全身给药方式例如植入皮下，肌肉内，颅内，阴道内，皮肤内，提供需要的替莫唑胺剂量用于治疗上述提到的各种疾病。植入片的剂量是根据上述讨论的疾病的需要来决定的。此剂量还依照被治疗的组织块的大小来决定。

8

本发明的植入片可以采用外科手术嵌入至体内达到预期的效果(可以减少肌肉痉挛)。此植入片可以通过一个空的针式植入枪通过悬浮液给予皮下或肌肉内。例如在 U.S. Pat. No. 4, 474, 572 中提到, 针的直径大小将调整至与植入片的粒子大小相符时才能使用。本发明的植入片能植入至脑内以便在脑组织中长期的释放治疗量的替莫唑胺。替莫唑胺释放完毕, 此植入片也不用取出, 因为所用的植入片材料都是不引起排斥反应的物质并且是非免疫性质的物质。

本发明的替莫唑胺释放系统是能够不断的控制释放出治疗量的替莫唑胺。这就意味着在很长的一段时间内(大约 1 小时至 4 个星期)通过植入片在体内控制释放达到替莫唑胺的治疗效果。本发明通过控释系统达到替莫唑胺的治疗效果是非常有意义的, 其充分的发挥了替莫唑胺的生物活性。

本发明的替莫唑胺植入片可以用不同的载体进行制备。植入片中替莫唑胺的持续释放由制备不同载体组成的植入片来实现, 植入后大约 70 天后降解。乙醇酸酐聚合物材料植入后大约 12 个月降解。

释放系统的制备是为了使替莫唑胺充分均匀地分散在可生物降解的载体当中, 本发明的另一个制备持续不变给药系统的方法是将药物通过生物可降解的材料进行包衣, 包衣的厚度或包衣的材料可以是多样的, 以便产生不同的微球, 分别可以在 3、6、9 个月等时间内溶解, 微球将保持此大小或压成片, 使其不能在注射部位分散, 因此, 多种植入方式, 比如通过针头注射可以在同一时间进行。

本发明的替莫唑胺控释给药系统可以在病人体内的局部在一定的时期内保持持续的治疗量。此植入片可以植入病人皮下, 可以在体内不断的释放治疗量的替莫唑胺。此“皮下”包括植入皮下的, 肌肉内的, 颅内的。

更好的是, 替莫唑胺与大量聚合物微球(例如聚合物矩阵)组成的载体紧密结合, 其细胞毒作用与没有与载体相连前没有改变。

按照本发明, 替莫唑胺能从载体中释放的时间为 10 天至大约 6 年。组成载体的物质可以充分的生物降解。

本发明的详细说明是一个控释系统由生物可降解的聚合酸酐与 1-10% 的替莫唑胺通过混成囊形成控释系统, 治疗量的替莫唑胺能够在体内的皮下从载体内不断的释放出来, 此控释系统能在病人体内释放大约 2 个月至 5 年。

本发明的植入片能用于注射或植入, 通过局部给予替莫唑胺用于治疗恶性肿瘤。本发明的另一个优点是聚合物载体可以从由聚乳酸酐和聚乙酐组成的一系列聚酸酐中进行选择,

可与替莫唑胺形成持续释放的替莫唑胺释放系统，此释放系统可以植入病人皮下，在体内不断的释放治疗量的替莫唑胺。聚合物载体也可由许多独立聚合的替莫唑胺微球组成，因此每一种聚合物有不同的聚合组成。

### 具体实施方式

下述实施例仅用于说明本发明而对本发明并没有限制。

#### 实施例一 替莫唑胺聚酐植入剂

20:80 比例的 c p p 与癸二酸合成生物可降解聚酐。高分子聚合物与替莫唑胺在室温通过二氯甲烷混合并且喷雾成微球，残余二氯甲烷用真空蒸干。

根据理想的植入剂粒径和替莫唑胺用量，适量的微球在压模中 8000 p.s.i 5 秒压成包含替莫唑胺的植入片。直径 1.4 cm，厚度 1.0 mm。在氮气环境下封入铝膜中并且以 2.2\*10Gy 伽马射线灭菌。

所得高分子化合物允许替莫唑胺一段时间的释放，在高分子化合物大规模降解之前可以储存超过一年。

#### 实施例二 w / o 生物可降解替莫唑胺植入剂

20:80 CPP: SA 共聚物于室温制成 10% w/v 二氯甲烷溶液，缓缓搅拌下加入适量替莫唑胺。混合物高速搅拌后立刻喷雾干燥，使用 60/100/120 喷嘴，雾化压力 15 psi，入气温度 65。得到微球粒径 20 微米左右，为流动性粉末。微量有机溶剂真空除去。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**